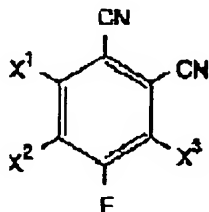
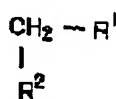


PatentWeb
HomeEdit
SearchReturn to
Patent List

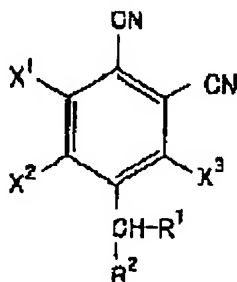
Help

☐ Include in patent order**MicroPatent® Worldwide PatSearch:** Record 1 of 1

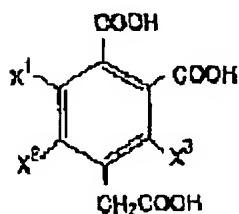
I



II



III



IV

Family Lookup

JP2000327622

PRODUCTION OF PHENYLACETIC ACID DERIVATIVE

NIPPON SHOKUBAI CO LTD

Inventor(s): IKENO IKUYO

Application No. 11136707 , Filed 19990518 , Published 20001128

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To simply obtain a phenylactic acid derivative useful as a medicine, antimicrobial agent, etc., in high yield by using a phthalonitrile compound as a starting raw material.

SOLUTION: A compound of formula I [X1 to X3 are each H, a halogen, an alkyl or the like] is reacted with a compound of formula II [R1 to R2 are each cyano or COOR3 [R3 is an alkyl] in the presence of a basic compound to afford a compound of formula III, which is then reacted in the presence of an acid catalyst to provide a phenylacetic acid derivative of formula IV. For example, diethyl malonate, potassium carbonate are added to 3,4,5,6- tetrafluorophthalylonitrile and the mixture is subjected to heat reaction at 60°C under stirring to afford diethyl 2-(3,4-dicyano-2,5,6-trifluorophenyl)malonate, which is then reacted with 65% sulfuric acid aqueous solution at 145°C under stirring to provide the objective 2-(3,4-dicarboxy-2,5,6-trifluorophenyl)acetic acid.

Int'l Class: C07C05138 C07C05108 C07C063307 C07B06100

MicroPatent Reference Number: 001745774

COPYRIGHT: (C) 2000 JPO



PatentWeb
Home



Edit
Search



Return to
Patent List



Help

For further information, please contact:
[Technical Support](#) | [Billing](#) | [Sales](#) | [General Information](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-327622

(P2000-327622A)

(43) 公開日 平成12年11月28日 (2000. 11. 28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーム (参考)
C 0 7 C 51/38		C 0 7 C 51/38	4 H 0 0 6
51/08		51/08	4 H 0 3 9
63/307		63/307	
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平11-136707

(22) 出願日 平成11年5月18日 (1999. 5. 18)

(71) 出願人 000004628

株式会社日本触媒

大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号

(72) 発明者 池野 育代

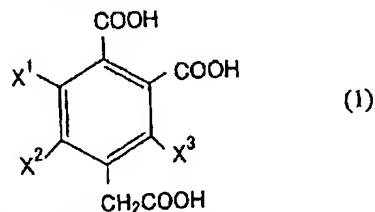
大阪府吹田市西御旅町5番8号 株式会社
日本触媒内

F ターム (参考) 4H006 AA01 AC24 AC26 AC46 AC54
 AD15 BA02 BA06 BA28 BA32
 BA34 BA36 BA37 BA51 BA52
 BA66 BA69 BA92 BB14 BB18
 BB20 BB22 BB24 BB25 BB31
 BC10 BC31 BC34 BM30 BP30
 BS10 BS30
 4H039 CA19 CA65 CG20 CG40

(54) 【発明の名称】 フェニル酢酸誘導体の製造方法

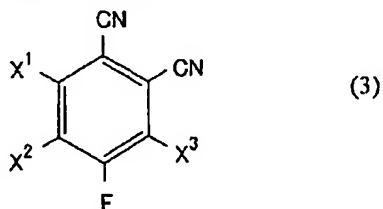
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 一般式 (1) :

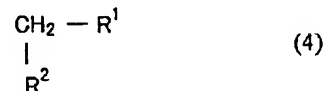


(X¹~X³: 水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基) のフェニル酢酸誘導体の新規な製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式 (3) :



(記号は前記と同じ) の化合物と一般式 (4) :

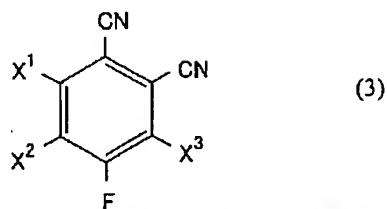


(R¹~R²: シアノ基またはCOOR³ (R³はアルキル基)) の化合物とを塩基性化合物の存在下に反応させて化合物を製造し、次いでこの化合物を酸触媒の存在下に反応させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(3)：

【化1】



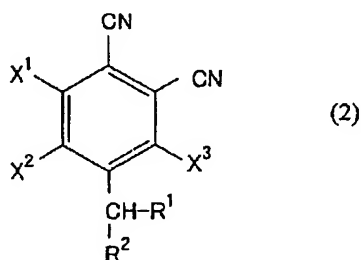
(式中、 $X^1 \sim X^3$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表される化合物と一般式(4)：

【化2】



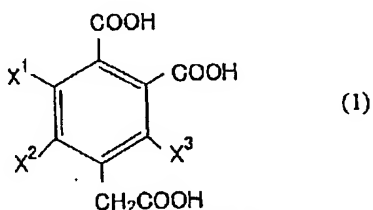
(式中、 $R^1 \sim R^2$ はそれぞれ独立してシアノ基または $COOR^3$ (ここで、 R^3 はアルキル基である)である)で表される化合物とを塩基性化合物の存在下に反応させて一般式(2)：

【化3】



(式中、 $X^1 \sim X^3$ 、 $R^1 \sim R^2$ は上記と同意義である)で表される化合物を製造し、次いでこの化合物を酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(1)：

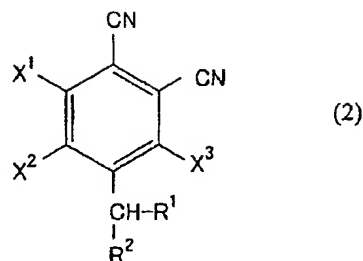
【化4】



(式中、 $X^1 \sim X^3$ は上記と同意義である)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法。

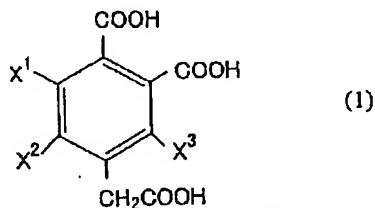
【請求項2】 一般式(2)：

【化5】



(式中、 $X^1 \sim X^3$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基であり、 $R^1 \sim R^2$ はそれぞれ独立してシアノ基または $COOR^3$ (ここで、 R^3 はアルキル基である)である)で表される化合物を酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(1)：

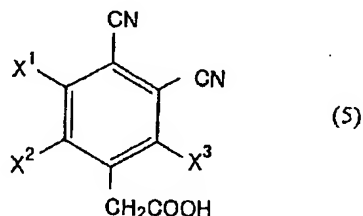
【化6】



(式中、 $X^1 \sim X^3$ は上記と同意義である)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法。

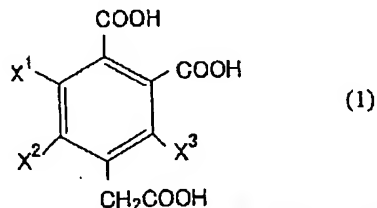
【請求項3】 一般式(5)：

【化7】



(式中、 $X^1 \sim X^3$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表される化合物を酸または塩基触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(1)：

【化8】



(式中、 $X^1 \sim X^3$ は上記と同意義である)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はフェニル酢酸誘導体の新規な製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】後記の一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体は、その構造から、医薬品、抗菌剤などとして、あるいは医薬品、抗菌剤などを製造するための中間体などとして利用されることが期待されるものである。

【0003】上記フェニル酢酸誘導体の一つであるカルボキシメチルトリフルオロフタル酸は公知である。例えば、特開平8-2777284号公報には、出発原料としてテトラフルオロフタル酸を用い、これをメチルエステル化し、さらにマロン酸ジエチルと反応させて2-(2,5,6-トリフルオロ-3,4-ビス(エトキシカルボニル)フェニル)マロン酸ジエチルを製造し、これを酸で分解してカルボキシメチルトリフルオロフタル酸を製造する方法が記載されている。また、国際出願W097/40036号明細書にも、同様な方法によりカルボキシメチルトリフルオロフタル酸を製造する方法が開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記従来方法に代わる新規な方法であって、一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体を簡便、かつ高収率で製造する方法を提供しようとするものである。

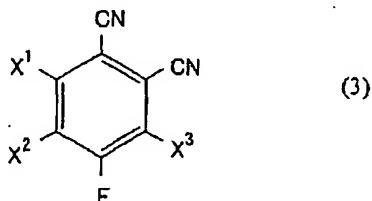
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、フタロニトリル化合物を出発原料として用いることにより目的とするフェニル酢酸誘導体を簡便、かつ高収率で得られることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、一般式(3)：

【0007】

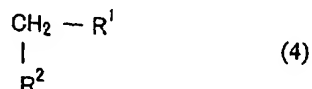
【化9】



【0008】(式中、X¹~X³はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である)で表される化合物と一般式(4)：

【0009】

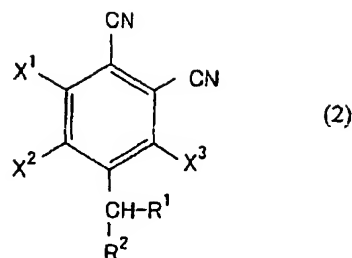
【化10】



【0010】(式中、R¹~R²はそれぞれ独立してシアノ基またはCOOR³(ここで、R³はアルキル基である)である)で表される化合物と塩基性化合物の存在下に反応させて一般式(2)：

【0011】

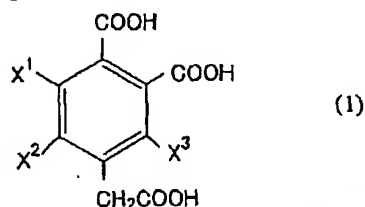
【化11】



【0012】(式中、X¹~X³、R¹~R²は上記と同意義である)で表される化合物を製造し、次いでこの化合物を酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(1)：

【0013】

【化12】



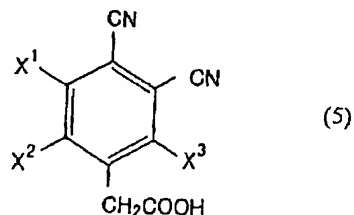
【0014】(式中、X¹~X³は上記と同意義である)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法である。

【0015】また、本発明は、一般式(2)で表される化合物を酸触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法である。

【0016】また、本発明は、一般式(5)：

【0017】

【化13】



【0018】(式中、X¹~X³は一般式(1)の定義と同じである)で表される化合物を酸または塩基触媒の存在下に反応させることを特徴とする一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法である。

【0019】

【発明の実施の態様】出発原料である一般式(3)で表される化合物において、X¹~X³はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基である。ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。また、アルキル基およびアルコキシル基としては、それぞれ、炭素数1~6のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基およびt-ブチル基)、および炭素数1~6のアルコキシル基(例えば、メトキシ基、

エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基および α -ブトキシ基)が好ましい。なかでも、 $X^1 \sim X^3$ のうち少なくとも一つがフッ素原子である化合物が好ましい。

【0020】一般式(3)の化合物の代表例としては、3,4-ジフルオロフタロニトリル、3,5-ジフルオロフタロニトリル、4,5-ジフルオロフタロニトリル、3,4,5-トリフルオロフタロニトリル、3,4,6-トリフルオロ-5-メチルフタロニトリル、3,4,6-トリフルオロ-5-メトキシフタロニトリル、3,4,5,6-テトラフルオロフタロニトリルなどを挙げることができる。これらのなかでも、3,4,5,6-テトラフルオロフタロニトリルが好適に用いられる。

【0021】もう一つの出発原料である一般式(4)で表される化合物において、 $R^1 \sim R^2$ はそれぞれ独立してシアノ(CN)基または $COOR^3$ (ここで、 R^3 はアルキル基である)である。アルキル基としては、炭素数1~6、特に炭素数1~4のアルキル基が好ましい。

【0022】一般式(4)の化合物の代表例としては、マロン酸ジメチルエステル、マロン酸ジエチルエステル、マロン酸ジ*n*-プロピルエステル、マロン酸ジイソプロピルエステル、マロン酸ジ*n*-ブチルエステル、マロン酸ジイソブチルエステル、マロン酸ジ α -ブチルエステル、マロニトリル、シアノ酢酸メチル、シアノ酢酸エチルなどを挙げることができる。これらのうち、マロン酸ジメチルエステルおよびマロン酸ジエチルエステルが好適に用いられる。

【0023】一般式(3)で表される化合物と一般式(4)で表される化合物とを塩基性化合物の存在下に反応させて一般式(2)で表される化合物を製造する。この塩基性化合物としては、アルカリ金属の水素化物、アルカリ土類金属の水素化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属のアルコラート、アルカリ土類金属のアルコラート、アミン類、環状アミン類およびピリジン類から選ばれる少なくとも一種を使用することができる。

【0024】塩基性化合物の代表例としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムプロピラート、ナトリウムイソプロピラート、ナトリウムブチラート、ナトリウムイソブチラート、ナトリウム α -ブチラート、カリウムメチラート、カリウムエチラート、カリウムプロピラート、カリウムイソプロピラート、カリウムブチラート、カリウムイソブチラート、カリウム α -ブチラート、マグネシウムメチラート、マグネシウムエチラート、マグネシウムプロピラート、マグネシウムイソプロピラート、マグネシウムブチラート、マグネシウムイソブチラート、マグネシ

ウム α -ブチラート、カルシウムメチラート、カルシウムエチラート、カルシウムプロピラート、カルシウムイソプロピラート、カルシウムブチラート、カルシウムイソブチラート、カルシウム α -ブチラート、トリメチルアミン、トリエチルアミン、1-メチルピロリジン、1-メチルピペリジン、1,4-ジメチルピペラジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどを挙げることができる。これらのうち、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウム α -ブチラート、カリウムメチラート、カリウムエチラートおよびカリウム α -ブチラートが好適に用いられる。

【0025】上記反応の機構は必ずしも明らかではないが、例えば一般式(4)で表される化合物としてマロン酸ジエチルを、また塩基性化合物として炭酸カリウムを用いる場合、カリウムがマロン酸ジエチルのメチレン基の水素原子と置換し、さらに一般式(3)の化合物のフッ素原子(パラ位)と置換して、フッ化カリウム(KF)として離脱しながら置換反応が進行するものと考えられている。なお、本発明はこのような理論的考察により限定されるものではない。

【0026】塩基性化合物の使用量は、一般式(3)で表される化合物1モルに対し、通常、0.1~10モルであり、好ましくは0.5~1.5モルである。塩基性化合物の不存在下では反応は進行せず、また10モル以上を使用してもそれに見合った更なる収率の向上などは得られない。

【0027】上記反応は、通常、有機溶媒中で行う。有機溶媒としては、いずれの有機溶媒も使用できるが、なかでも非プロトン性極性有機溶媒が好適に用いられる。その代表例としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラメチル尿素などを挙げることができる。なお、塩基性化合物としてアルコラートを用いる場合には、アルコール溶媒が好適に用いられる。その代表例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、 α -ブタノール、エチレングリコールなどを挙げることができる。

【0028】反応温度は、通常、0~200℃であり、好ましくは20~100℃である。200℃を超える温度にすると分解が起こるおそれがある。

【0029】一般式(3)で表される化合物と一般式(4)で表される化合物との割合については、通常、両者を等モル量で反応させるが、必要に応じてその割合を適宜変更してもよい。

【0030】反応終了後は、必要に応じて熱成する。反

応ないしは熟成終了後、反応液を冷却することにより反応により副生されたフッ化カリウムなどの副生物を析出させた後、これら析出物をろ過して分離する。ろ液中には一般式(2)で表される化合物が含まれているので、このろ液をそのまま次の反応に供しても、あるいはろ液から回収し、必要に応じて精製した後、次の反応に供してもよい。

【0031】ろ液からの一般式(2)で表される化合物の回収、精製方法には特に制限はなく、例えば、ろ液をそのまま濃縮するか、あるいは内容物を溶解し得る非水溶性溶媒を添加し、塩酸などの酸からなる酸性水溶液で洗浄し、必要に応じて乾燥した後、濃縮すればよい。もちろん、再結晶により化合物の純度を高めることもできる。

【0032】一般式(2)で表される化合物の代表例を挙げると次のとおりである。

【0033】2-(3,4-ジシアノ-2-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-5-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-6-フルオロフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5-ジフルオロフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-2,6-ジフルオロフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-5,6-ジフルオロフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジメチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジエチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジプロピル

2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジイソプロピル

2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジブチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジイソブチル

2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジテトラブチル

次に、一般式(2)で表される化合物から一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法について説明する。

【0034】一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導

体は、一般式(2)で表される化合物を酸触媒の存在下に反応させて得られる。この反応により、一般式(2)で表される化合物のシアノ基および $-CHR^1R^2$ が加水分解・脱炭酸されて、それぞれ、 $COOH$ および CH_2 、 $COOH$ に変換される。この酸触媒としては、上記のような加水分解・脱炭酸反応に一般に用いられている酸触媒を用いることができ、その代表例としては、硫酸、塩酸、硝酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などを挙げることができる。これらは単独でも、2種以上適宜混合して使用することもできる。これらのうち、硫酸が好適に用いられる。

【0035】酸触媒の使用量は、一般式(2)で表される化合物1モルに対し、通常、0.01~50モルであり、好ましくは0.1~20モルである。

【0036】上記反応は、通常、水および/または有機溶媒中で行う。有機溶媒の代表例としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラメチル尿素などを挙げることができる。

【0037】反応温度は、通常、0~300℃であり、好ましくは50~200℃である。反応終了後は、必要に応じて熟成する。反応ないしは熟成終了後、反応溶媒が水の場合は、例えば、反応液を冷却することにより目的物を析出させた後、ろ過によって回収する。得られた化合物は、必要に応じて、水などで洗浄、精製してもよい。あるいは、反応液に非水溶性溶媒を添加して目的物を抽出し、抽出液を、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すればよい。また、反応溶媒が有機溶媒の場合は、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すればよい。

【0038】本発明の一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体は一般式(5)で表される化合物を出発原料として製造することもできる。そこで、次に、一般式(5)で表される化合物から一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体の製造方法について説明する。

【0039】一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体は一般式(5)で表される化合物を酸または塩基触媒の存在下に反応させて得られる。この反応により、一般式(5)のシアノ基が加水分解を受けて $COOH$ に変換される。この酸および塩基触媒としては、上記のようなニトリル基の加水分解反応に一般に用いられている酸および塩基触媒を用いることができる。酸触媒の代表例としては、硫酸、塩酸、硝酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などを挙げることができる。これらは単独でも、あるいは2種類以上を適宜混合して使用してもよい。これらのうち、硫酸が好適に用いられる。また、塩基触媒の代表例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどを挙げることができる。これらは単独でも、

あるいは2種類以上を適宜混合して使用してもよい。これらのうち、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが好適に用いられる。

【0040】酸または塩基触媒の使用量は、一般式(2)で表される化合物1モルに対し、通常、0.01～50モル%であり、好ましくは0.1～20モルである。

【0041】上記反応は、通常、水および/または有機溶媒中で行う。有機溶媒の代表例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、エチレングリコールなどを挙げることができる。

【0042】反応温度は、通常、0～300℃であり、好ましくは50～200℃である。反応終了後は、必要に応じて熟成する。反応ないしは熟成終了後、反応溶媒が水の場合は、例えば、反応液を冷却することにより目的物を析出させた後、ろ過によって回収する。得られた化合物は、必要に応じて、水などで洗浄、精製してもよい。あるいは、反応液に非水溶性溶媒を添加して目的物を抽出し、抽出液を、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すればよい。また、反応溶媒が有機溶媒の場合は、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すればよい。

【0043】一般式(5)で表される化合物は、一般式(2)で表される化合物を酸触媒の存在下に反応させることにより容易に得られる。この反応により、一般式(2)の $-CHR^1R^2$ が $-CH_2COOH$ に変換される。この酸触媒としては、硫酸、塩酸、硝酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などを挙げることができる。これらは単独でも、2種以上適宜混合して使用することもできる。これらのうち、塩酸が好適に用いられる。

【0044】酸触媒の使用量は、一般式(2)で表される化合物1モルに対し、通常、0.01～50モルであり、好ましくは0.1～20モルである。

【0045】上記反応は、通常、水および/または有機溶媒中で行う。有機溶媒の代表例としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、テトラメチル尿素などを挙げることができる。

【0046】反応温度は、通常、0～300℃であり、好ましくは50～200℃である。反応終了後は、必要に応じて熟成する。反応ないしは熟成終了後、反応溶媒が水の場合は、例えば、反応液を冷却することにより目的物を析出させた後、ろ過によって回収する。得られた化合物は、必要に応じて、水などで洗浄、精製してもよい。あるいは、反応液に非水溶性溶媒を添加して目的物を抽出し、抽出液を、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すればよい。また、反応溶媒が有機溶媒の場合

は、必要に応じて水で洗浄し、乾燥した後、濃縮すればよい。

【0047】一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体の代表例を挙げると次のとおりである。

【0048】2-(3,4-ジカルボキシ-2-フルオロフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-5-フルオロフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-6-フルオロフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-5,6-ジフルオロフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-2,5-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)酢酸

2-(3,4-ジカルボキシ-2,5,6-トリフルオロフェニル)酢酸

【0049】

【発明の効果】本発明によれば、一般式(1)で表されるフェニル酢酸誘導体を簡便、かつ高収率で製造することができる。

【0050】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

【0051】実施例1

<一般式(2)の化合物の製造>十分に窒素置換した4つ口フラスコに、フルオロフタロニトリルとしての3,4,5,6-テトラフルオロフタロニトリル19.998gを仕込み、ジメチルホルムアミド70mlを加え溶解させた。さらに、マロン酸ジエチル16.018g、塩基性化合物としての炭酸カリウム16.618gを仕込んだ。攪拌下60℃に加熱し、6時間反応させた。

【0052】反応終了後放冷し、析出した結晶をろ過した。ろ液に1N-塩酸を加え、エーテルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、結晶を32.454g得た。この結晶を ^{19}F -NMRで分析したところ、2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジエチルが85.7%の純度で含まれていた。

【0053】この結晶をイソプロピルエーテルで再結晶したところ、結晶が24.370g得られた。この結晶を ^{19}F -NMRで分析したところ、2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジエチルが100%の純度で含まれていた。

【0054】 1H -NMR (CDCl₃): 1.32 (6

H, t), 4.30 (4H, m), 5.04 (1H, s)

^{19}F -NMR (CDCl_3 ; 標準物質: CF_3COOH) : -52.5 (1F, m), -43.0 (1F, m), -28.1 (1F, m)

$M/e=340$

＜一般式(1)のフェニル酢酸誘導体の製造＞3つ口フラスコに、上記の2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジエチル3.405gおよび65%硫酸水溶液16.577gを仕込んだ。この混合物を攪拌下145℃に加熱し、24時間反応させた。反応終了後放冷し、水10mlを加え、イソプロピルエーテル30mlで2回抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、結晶を3.675g得た。この結晶を ^{19}F -NMRで分析したところ、2-(3,4-ジカルボキシ-2,5,6-トリフルオロフェニル)酢酸が74.0%の純度で含まれていた。

【0055】 ^1H -NMR (アセトン- d_6) : 3.91 (2H, s), 9.6 (3H, b)

^{19}F -NMR (アセトン- d_6) : -68.2 (1F, m), -57.5 (1F, m), -42.8 (1F, m)

実施例2

＜一般式(1)のフェニル酢酸誘導体の製造＞3つ口フラスコに、実施例1で得られた2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジエチル6.938g、65%硫酸水溶液33.982gおよび酢酸4.962gを仕込んだ。この混合物を攪拌下加熱し、溶媒を留去しながら14時間反応させた。

【0056】反応終了後放冷し、水を加え、イソプロピルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、更に飽和食塩水で洗浄した。引き続き、硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、結晶を8.774gを得た。この結晶を ^{19}F -NMRで分析したところ、2-(3,4-ジカルボキシ-2,5,6-トリ

フルオロフェニル)酢酸が69.6%の純度で含まれていた。

【0057】実施例3

＜一般式(5)の化合物の製造＞4つ口フラスコに、実施例1で得られた2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジエチル10.121g、濃塩酸13.775gおよび酢酸12mlを仕込んだ。この混合物を攪拌下加熱し、103℃で3時間反応させた。

【0058】反応終了後放冷し、水を加え、折出した結晶をろ過した。得られたケーキを水で洗浄し、減圧下で乾燥したところ、結晶が4.539g得られた。この結晶を ^{19}F -NMRで分析したところ、2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)酢酸が純度100%で含まれていた。

【0059】 ^1H -NMR (アセトン- d_6) : 4.03 (2H, s)

^{19}F -NMR (アセトン- d_6) : -57.0 (1F, m), -48.6 (1F, m), -33.0 (1F, m)

＜一般式(1)のフェニル酢酸誘導体の製造＞3つ口フラスコに、上記の2-(3,4-ジシアノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)マロン酸ジエチル100.12g、水100ml、塩酸115.98gおよび酢酸102.74gを仕込んだ。この混合物を攪拌下加熱して、溶媒を留去しながら6時間反応させた。

【0060】反応終了後放冷し、水を加え、イソプロピルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、更に飽和食塩水で洗浄した。この抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、残渣にn-オクタンを加えて結晶を折出させた。この結晶を吸引ろ過し、n-オクタンで洗浄し、減圧下で乾燥させ、結晶を58.631g得た。 ^{19}F -NMRで分析したところ、2-(3,4-ジカルボキシ-2,5,6-トリフルオロフェニル)酢酸が90.7%の純度で含まれていた。

